

**1-(ALKOXYPHENYL)-3-(4,5,6,7-TETRAHYDROBENZIMIDAZOLYL)UREA**

**Publication number:** JP4013666

**Publication date:** 1992-01-17

**Inventor:** SUZUKI KENSHI; OTA MITSUAKI; MIYATA KEIJI

**Applicant:** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD

**Classification:**

**- International:** *C07D235/06; A61K31/415; A61K31/4184; A61P1/00; A61P1/04; A61P1/08; A61P25/04; A61P25/06; C07D235/00; A61K31/415; A61K31/4164; A61P1/00; A61P25/00; (IPC1-7): C07D235/06*

**- European:**

**Application number:** JP19900117823 19900508

**Priority number(s):** JP19900117823 19900508

**Report a data error here**

**Abstract of JP4013666**

NEW MATERIAL:1-(Alkoxyphenyl)-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazolyl)urea of formula I(R is lower alkyl) or its salt. EXAMPLE:1-(O-methoxyphenyl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-5-benzimidazolyl)urea. USE:A medicine having 5-HT<sub>3</sub> antagonistic action, effective in suppressing emesis caused by a carcinostatic agent (e.g. cisplatin) and radiation and useful as a preventive and remedy for migraine, complex headache, prosopalgia, anxiety, gastrointestinal motility disorder, peptic ulcer, irritable colon syndrome, etc. PREPARATION:The compound of formula I can be produced e.g. by reacting an isocyanate compound of formula II with usually equimolar amount of an amino compound of formula III in a solvent (e.g. methanol) at room temperature or under heating.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-13666

⑬ Int. Cl.<sup>9</sup>  
C 07 D 235/06  
// A 61 K 31/415

識別記号 庁内整理番号  
7180-4C

AAH  
ACJ  
ACL  
ACP

7475-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)1月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 1-(アルコキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾリル)ウレア

⑯ 特 願 平2-117823

⑰ 出 願 平2(1990)5月8日

⑱ 発 明 者 鈴木 健 師 茨城県つくば市二の宮2-5-9  
⑲ 発 明 者 太田 光 昭 茨城県筑波郡谷和原村大字筒戸1632番地の31  
⑳ 発 明 者 宮田 桂 司 東京都新宿区西落合1-28-2 スクエア西落合102  
㉑ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
㉒ 代 理 人 弁理士 長井 省三 外1名

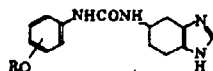
明 細 書

1. 発明の名称

1-(アルコキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾリル)ウレア

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Rは、低級アルキル基を意味する。)

で示される1-(アルコキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾリル)ウレア又はその塩

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬として有用な1-(アルコキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾリル)ウレアおよびその塩に関する。本発明の化合物は、5-HT<sub>2</sub>拮抗作用を有

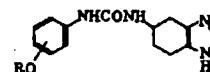
する新規化合物である。

(発明の背景)

従来、5-HT<sub>2</sub>拮抗剤としては特開昭59-36675号公報、特開昭59-67284号公報に記載のアザビシクロ化合物、特開昭60-214784号公報に記載のテトラヒドロカルバゾール誘導体、特開昭61-275276号公報に記載のアザビシクロ化合物等が知られている。

(解決手段)

本発明者らは、優れた5-HT<sub>2</sub>拮抗作用を有する化合物の探索を目的として、種々の新規化合物を創製し、そのスクリーニングを進めてきたところ、下記一般式(I)で示される4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール誘導体等がすぐれた5-HT<sub>2</sub>拮抗活性を有することをつきとめ、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、一般式(I)



(I)

(式中Rは、低級アルキル基を意味する。以下同じ。)

で示される1-(アルコキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾリル)ウレアまたはその塩に関する。

本明細書の一般式の基の定義において「低級アルキル基」とは、特に断らない限り炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、代表的なものとしてはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

また、本発明化合物は塩を形成することもできる。かかる塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ホウ酸、リン酸、硫酸等の無機酸との塩並びに酢酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

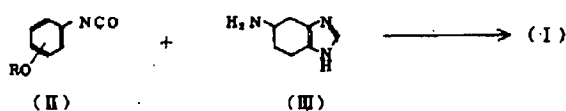
更に、本発明化合物はテトラヒドロイミダゾ

ール骨格を有しており、また分子中に不整炭素原子を有しており、一般式(I)に含まれる化合物には互変異性体や不整炭素原子に基づく光学異性体などの異性体が存在する。

本発明にはこれら異性体の単離されたものあるいは混合物が含まれる。

以下に本発明化合物の製造法について具体的に説明する。

#### 製法 1.

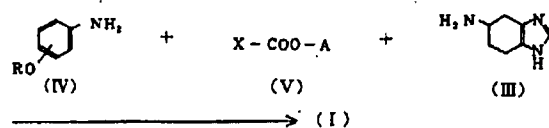


本発明化合物(I)は、一般式(II)で示されるイソシアナート化合物に式(III)で示されるアミノ化合物を反応させることにより得ることができる。一般式(II)で示されるイソシアナート化合物は、式(III)で示されるアミノ化合物に対し、通常等モルが用いられる。

反応は、通常溶媒中室温乃至加温下で行われる。溶媒は反応に参与しない溶媒であれば特に制限はない。通常使用されるものとしては、メタノール、アセトン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ギ酸エチル、ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は適宜混合して使用してもよい。

#### 製法 2.



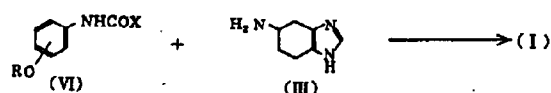
(式中、Xはハロゲン原子を、Aはフェニル基または低級アルキル基を示す。)

本発明の化合物(I)は、一般式(IV)で示されるアミノ化合物に一般式(V)で示される炭酸ハロゲン化合物を反応させ、カルバミン酸エステルとしたのち、更に式(III)で示されるアミノ化合物を反応させることによって得ることができる。一般式(V)で示される炭酸ハロゲン化合物としては、例えばイソブチル炭酸クロライド、メチル炭酸クロライド、エチル炭酸クロライド、フェニル炭酸クロライド等である。また、反応を促進させるために炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ト

リエチルアミン、N、N-ジメチルアニリンの如き塩基の存在下に行なうのが有利な場合がある。

反応溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の不活性溶媒であればいずれでもよい。反応温度は、一般式(IV)で示されるアミノ化合物と炭酸ハロゲン化合物の反応においては冷却下乃至室温下に、また、ここで得られたカルバミン酸エステルと化合物(III)の反応においては室温下乃至加温下に設定される。

### 製法 3.



本発明の化合物(I)は一般式(III)で示されるアミノ化合物と一般式(VI)で示されるハロゲン化合物とを反応させることによって得ることがで

導くことができる。

### (発明の効果)

本発明化合物又はその塩は麻酔ラットにおいてセロトニンによる一過性の徐脈を特異的に抑制したことから5-HT<sub>2</sub>拮抗作用を有することが確認された。従って、本発明化合物はシスプラチンなどの抗癌剤および放射線による嘔吐を抑制し、肩頭痛、複合頭痛、三叉神経痛、不安症状、胃腸運動障害、消化性潰瘍、過敏性腸症候群等の予防・治療に有用であると考えられる。

本発明化合物の薬理効果は、次の様にして確認されたものである。

#### 1) 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用

生後9週令のウィスター(Wistar)系雄性ラットをウレタン1g/kgの腹腔内投与により麻酔し、人工呼吸下血圧および心拍数を測定した。セロトニンあるいは5-HT<sub>2</sub>の選択的作動薬である2-メチルセロトニンを静脈内投与することにより起こる一過性の心拍数の減少および血圧の下降を5-HT<sub>2</sub>受容体を介

する。

反応は、一般式(III)で示されるアミノ化合物と等モルのハロゲン化合物(VI)とをN、N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、n-ヘキサン等の不活性溶媒中で反応させることにより行われる。反応温度は原料化合物や溶媒の種類により適宜調節されるが、通常、室温下乃至加温下に設定される。

このようにして製造された本発明化合物は遊離のままあるいはその塩として単離され精製される。単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

また、ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法により[たとえば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等]立体化学的に純粋な異性体に

した反応の指標とした(Besold-Jarish反射; Paintal A.S., *Physiol. Rev.*, 53, 159, 1973)。

本発明化合物又はその塩は、セロトニンおよび2-メチルセロトニン投与の10分前に静脈内投与(0.03~3μg/kg)あるいは60分前に経口投与(1~30μg/kg)することにより、セロトニンおよび2-メチルセロトニンによる心拍数の減少および血圧の下降を用量依存的に抑制した。

#### 2) 抗癌剤誘発嘔吐抑制作用

体重1~1.5kgの雄性フェレットに、本発明化合物0.01~0.3mg/kgを皮下あるいは経口投与することにより、シスプラチン10mg/kg腹腔内投与により発現する嘔吐は抑制された。

#### 3) ストレス便排出抑制作用

生後9週令のウィスター(Wistar)系雄性ラット拘束ストレス用ケージに収容し、排出される便の数を測定した。

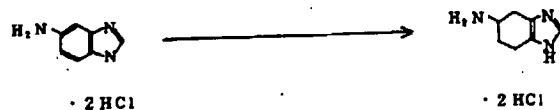
本発明化合物又はその塩は、静脈内投与(1~100μg/kg)することにより、拘束スト

レスによる便排出の亢進を用量依存的に抑制した。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。尚、実施例で使用する原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例



5-アミノベンズイミダゾール・2塩酸塩(1.05 g)を3 N塩酸(10 ml)中、5%ロジウム炭素(0.57 g)を触媒とし、40℃で30時間接触還元した。反応液の触媒を除去後、母液を減圧下濃縮した。残留物にメタノールを加え不溶物(原料)を除去後、母液を減圧下濃縮して、5-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール・2塩酸塩の粗結晶(0.73 g)を得。精製せず実施例1の反応に用いた。

ル-クロロホルム(1:5:100)で溶出して、1-(0-メトキシフェニル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロ-5-ベンズイミダゾリル)ウレア(0.17 g)を得た。

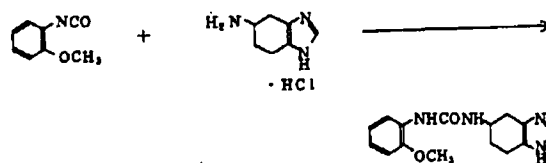
融点 148-150℃(クロロホルム)

元素分析値( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	62.92	6.34	19.57
実験値	62.69	6.24	19.38

MS(EI):  $m/z$  286 ( $\text{M}^+$ )

実施例 1



5-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール・2塩酸塩 0.70 g、メタノール-塩化メチレン(10 ml, 1:1)溶液中、当量の水酸化ナトリウムでフリー化し、混合液を母液を濃縮した。残渣のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に、0-メトキシフェニルイソシアネート(0.60 g)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に希塩酸を加え、水層を塩化メチレンで洗浄後炭酸カリウムでアルカリ性とし、10%メタノール-クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g)に付した。アンモニア水-メタノール

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 弁理士 長 井 省 三

弁理士 森 田 拓